

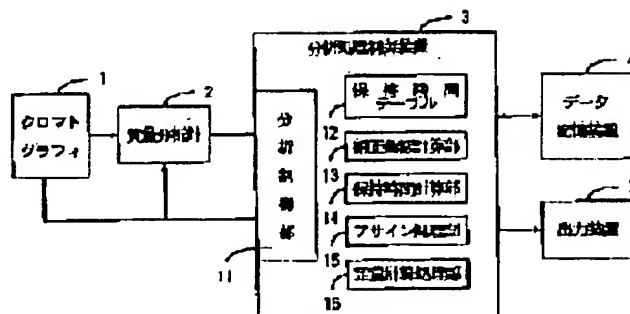
MASS SPECTROMETER SYSTEM

Patent number: JP11344482
Publication date: 1999-12-14
Inventor: KATO HIROSHI; TANAKA KAZUO
Applicant: JEOL LTD
Classification:
- international: G01N30/72; G01N27/62; G01N30/04; G01N30/86
- european:
Application number: JP19980152788 19980602
Priority number(s): JP19980152788 19980602

Report a data error here

Abstract of JP11344482

PROBLEM TO BE SOLVED: To prevent misalignment by calculating a holding time to perform isomer assignment by using the calculated holding time. **SOLUTION:** This system is equipped with a chromatograph 1 which separates compds. temporally; a mass spectrometer 2 which selects specific ions to measure an SIM chromatogram separated temporally by chromatograph; and a data processing means 3 which determines a correction curve correcting a holding time by using an internal standard compd. based on the measured SIM chromatogram, and determines the calculated holding times of respective isomers of a compd. to be quantitatively analyzed from the correction curve to assign isomer peaks to perform quantitative calculation, and a compd. having a plurality of isomers of the same mass number is quantitatively analyzed. Further, an output means 5 is provided to output the measured SIM chromatograms and the chromatogram patterns of the calculated holding times of respective isomers.



Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-344482

(43) 公開日 平成11年(1999)12月14日

(51) IntCl.⁶ 識別記号

G 0 1 N 30/72

27/62

30/04

30/86

Z A B

F I

G 0 1 N 30/72

27/62

30/04

30/86

A

Z A B C

P

F

審査請求 未請求 請求項の数4 OL (全 8 頁)

(21) 出願番号 特願平10-152788

(22) 出願日 平成10年(1998) 6 月 2 日

(71) 出願人 000004271

日本電子株式会社

東京都昭島市武蔵野 3 丁目 1 番 2 号

(72) 発明者 加藤 裕志

東京都昭島市武蔵野三丁目 1 番 2 号 日本
電子株式会社内

(72) 発明者 田中 一夫

東京都昭島市武蔵野三丁目 1 番 2 号 日本
電子株式会社内

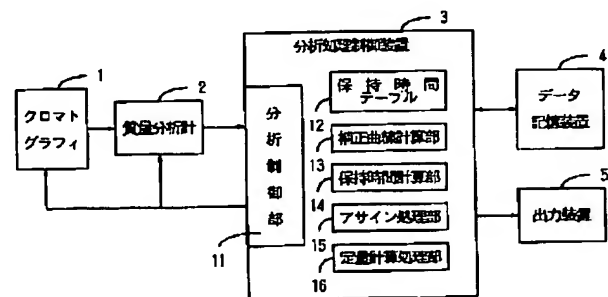
(74) 代理人 弁理士 阿部 龍吉 (外 7 名)

(54) 【発明の名称】 質量分析システム

(57) 【要約】

【課題】 保持時間を計算して、計算した保持時間を用いて異性体アサインメントを行い、ミスアサインメントを防止する。

【解決手段】 化合物を時間的に分離するクロマトグラフィ 1 と、特定イオンを選択して該クロマトグラフィにより時間的に分離した SIM クロマトグラムを測定する質量分析計 2 と、前記測定 SIM クロマトグラムに基づき内部標準化合物を用いて保持時間を補正する補正曲線を求め、該補正曲線から定量化合物の各異性体の計算保持時間を求め異性体ピークをアサインし定量計算を行うデータ処理手段 3 とを備え、複数の同一質量数の異性体をもつ化合物を定量分析する。さらに出力手段 5 を備え、前記測定 SIM クロマトグラムと前記各異性体の計算保持時間のクロマトグラムパターンを出力する。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】 複数の同一質量数の異性体をもつ化合物を定量分析する質量分析システムであって、化合物を時間的に分離するクロマトグラフィと、特定イオンを選択して該クロマトグラフィにより時間的に分離した SIM クロマトグラムを測定する質量分析計と、前記測定 SIM クロマトグラムに基づき内部標準化合物を用いて保持時間を補正する補正曲線を求め、該補正曲線から定量化合物の各異性体の計算保持時間を求め異性体ピークをアサインし定量計算を行うデータ処理手段とを備えたことを特徴とする質量分析システム。

【請求項 2】 前記データ処理手段は、内部標準化合物として添加された化合物の SIM クロマトグラムに基づき基準保持時間を求めることを特徴とする請求項 1 記載の質量分析システム。

【請求項 3】 データを出力する出力手段を備え、前記データ処理手段は、前記測定 SIM クロマトグラムと前記各異性体の計算保持時間のクロマトグラムパターンを前記出力手段より出力することを特徴とする請求項 1 記載の質量分析システム。

【請求項 4】 前記データ処理手段は、前記測定 SIM クロマトグラムの各ピークにアサインメントの情報を付加して前記出力手段より出力することを特徴とする請求項 3 記載の質量分析システム。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、複数の同一質量数の異性体をもつ化合物を定量分析する質量分析システムに関する。

【0002】

【従来の技術】 微量かつ不純物（爽雑物）の多い物質の定量分析には、クロマトグラフィと質量分析計（MS）とを組み合わせたシステムが用いられる。このシステムによれば、定量する化合物は、クロマトグラフィによって時間的に分離され、質量分析計によって定量化合物の特定イオンのみを選択的に観測することができる。ダイオキシン類（PCDDs/PCDFs）は、多数の異性体（Isomer）をもち、各異性体は、クロマトグラフィによって時間的に分離され、質量分析計で測定した特定イオンの SIM（Selected Ion Monitoring）クロマトグラムとして観測される。このように異性体をもつ化合物（Compound）の場合、各異性体は、クロマトグラフィによってほとんどが時間的に分離され、1つの SIM クロマトグラム上に各異性体のピークが観測される。しかし、クロマトグラフィによって分離されない異性体もあり、それらは質量が同じであるため質量分析計でも分離できない。

【0003】 化合物の定量は、SIM クロマトグラムのピーク強度から行うが、このとき、装置の変動の影響を除くために、内部標準化合物をサンプルに添加して、S

IM クロマトグラムを測定する濃度計算には、内部標準化合物のピークと定量化合物のピークの比が利用される。これを内部標準法と呼ぶ。

【0004】 以下、ダイオキシンを例にして説明する。ダイオキシン分析には、クロマトグラフィとして、ガスクロマトグラフィ（GC）が用いられる。そして、爽雑物の影響を取り除き、ダイオキシン化合物のみの SIM クロマトグラムを得るために、例えば分解能 10000 以上の高分解能の質量分析計が用いられる。質量分析計による測定では、高感度な SIM 法が用いられ、定量方法として、内部標準法が用いられ、その内部標準物質として、例えば 13C の化合物が用いられる。

【0005】 図 6 はダイオキシン化合物の定量分析の流れを説明するための図、図 7 はダイオキシン類の 1 つの化合物 T4CDF の SIM クロマトグラムの例を示す図である。定量分析操作の時間短縮を図るため、ダイオキシン類の複数の化合物の測定、定量分析を 1 回のインジェクションで行っているが、その定量分析の手順は、次のようになる。まず、GC/MS でダイオキシン化合物の SIM クロマトグラムを測定する（ステップ S21）。次に、SIM クロマトグラムのピークを検出し（ステップ S22）、検出したピークとダイオキシンの異性体との対応（アサインメント）を行い、ダイオキシン異性体のピークのみを取り出す（ステップ S23）。そして、取り出した異性体のピークを用いて定量計算を行い、濃度を計算する（ステップ S24）。

【0006】 ダイオキシン類の 1 つである化合物 T4CDF は 38 の異性体をもつ。これらの各異性体は、ガスクロマトグラフィ（GC）により時間的にほとんどが分離され、それらの質量が同じであるため、図 7 に示すように質量分析計によって 1 つのイオンに着目した SIM クロマトグラム上に分離されたピークとして現れる。このピーク強度を用いて上記のように定量分析を行う。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】 しかし、ダイオキシンは微量分析であり、検出したピークには爽雑物によるピークも含まれるため、ピーク検出では、爽雑物によるピークではなく、ダイオキシン異性体のピークのみを取り出す必要がある。特に、濃度が薄いサンプルにおいては、爽雑物によるピークが混入して、ダイオキシンのピークと誤認するケースがある。この誤認を防ぐため、以下の方法が採用されている。

【0008】 1 つはレシオチェックによる方法である。これは、まず定量化合物の同位体を用いて 2 つ以上のイオンの SIM クロマトグラムを測定し、2 つの SIM クロマトグラムのピーク比を計算する。そして、同位体の存在比は判っているので、ピーク比が存在比と同じであるかどうかによって、ダイオキシンのピークかどうかを判定する。このレシオチェックによるピークの判定は、質量分析計を用いた分析では広く用いられている。

【0009】もう一つは、分析者によりピーク判定を行う方法である。ピークが出現する時間（保持時間）は、GCカラムによって決まっており、既に文献に相対保持時間として報告されている（例えばJ. J. Ryan, H. B. S. Gonnacher, I. g. panopio, B. P. -Y. Lau, j. a. hardy, Y. Masuda, J. Chromatogr. 541 (1991) 131-183）。また、サンプルの種類（ダイオキシンの場合、排ガス、排水、灰）によって特定のピークパターンがある。そこで、ピークの保持時間、ピークパターンを元にして、分析者がダイオキシンのピークかどうかを判定する。

【0010】このようにダイオキシン類の異性体アサインメントは、SIMクロマトグラムの保持時間と、強度パターンによって行われ、通常、この操作は、分析者が文献や既に測定したデータを参考にしてマニュアル操作で行っている。

【0011】また、保持時間は、次のような要因によりずれることがある。ダイオキシン定量分析は、微量分析であるため、そのサンプルにはいろいろな物質が混じっている。そのため、サンプルの汚れ具合により、また、時間の経過とともに、クロマトグラムの保持時間にずれを生じることがある。さらに、複数サンプルを測定後、汚れを取り除くために、カラムのサンプル導入端から1m前後切り取ることがある。このことにより、クロマトグラムの保持時間が多少短くなる。勿論、カラムを交換した場合、同じ種類のカラムであっても、全く同じ保持時間を示すとは限らない。

【0012】

【課題を解決するための手段】本発明は、上記課題を解決するものであって、保持時間を計算して、計算した保持時間を用いて異性体アサインメントを行い、ミスアサインメントを防止するものである。

【0013】そのために本発明は、複数の同一質量数の異性体をもつ化合物を定量分析する質量分析システムであって、化合物を時間的に分離するクロマトグラフィと、特定イオンを選択して該クロマトグラフィにより時間的に分離したSIMクロマトグラムを測定する質量分析計と、前記測定SIMクロマトグラムに基づきない実標準化合物を用いて保持時間を補正する補正曲線を求め、該補正曲線から定量化合物の各異性体の計算保持時間を求め異性体ピークをアサインし定量計算を行うデータ処理手段とを備えたことを特徴とするものである。

【0014】また、前記データ処理手段は、内部標準化合物として添加された化合物のSIMクロマトグラムに基づき基準保持時間を求めることを特徴とし、さらに、データを出力する出力手段を備え、前記データ処理手段は、前記測定SIMクロマトグラムと前記各異性体の計算保持時間のクロマトグラムパターンを、前記測定SIMクロマトグラムの各ピークにアサインメントの情報を付加して前記出力手段より出力することを特徴とするものである。

【0015】

【発明の実施の形態】以下、本発明の実施の形態を図面を参照しつつ説明する。図1は本発明に係る質量分析システムの実施の形態を示す図、図2は補正曲線およびSIMクロマトグラムの例を示す図である。図中、1はクロマトグラフィ、2は質量分析計、3は分析処理制御装置、4はデータ記憶装置、5は出力装置、11は分析制御部、12は保持時間テーブル、13は補正曲線計算部、14は保持時間計算部、15はアサイン処理部、16は定量計算処理部を示す。

【0016】図1において、クロマトグラフィ1は、数十m（例えば60m）の長さを有する分析カラムを用いて定量化合物の異性体を時間的に分離する、例えばガスクロマトグラフィ（GC）であり、質量分析計2は、クロマトグラフィ1により時間的に分離された定量化合物から特定の質量のイオンの時間的な変化を捉えたマスキクロマトグラム、つまりSIMクロマトグラムを測定するものである。分析処理制御装置3は、クロマトグラフィ1および質量分析計2を制御し、質量分析計2により測定された各種の定量化合物のSIMクロマトグラムを処理してピークのアサイン、定量計算などを行うコンピュータであり、例えば分析制御部11、保持時間テーブル12、補正曲線計算部13、保持時間計算部14、アサイン処理部15、定量計算処理部16などからなる。データ記憶装置4は、質量分析計2により測定されたSIMクロマトグラムや分析処理制御装置3で処理された各種データを記憶する外部記憶装置であり、出力装置5は、それらのデータを出力するディスプレイやプリンタなどである。

【0017】また、分析制御部11は、クロマトグラフィ1および質量分析計2を制御し、質量分析計2により測定された各種化合物のSIMクロマトグラムを取り込むものである。保持時間テーブル12は、内部標準化合物（Internal Standard）のSIMクロマトグラムの基準保持時間、分析対象となる各種化合物（定量化合物）のSIMクロマトグラムの保持時間を有するテーブルである。補正曲線計算部13は、質量分析計2により測定された内部標準化合物のSIMクロマトグラムの測定保持時間から保持時間テーブル12の基準保持時間を参照することにより、各種定量化合物QNT-A、QNT-Bの保持時間を求めるための補正曲線 $T = (1 + a) T_0 + b$ を計算するものであり、例えば図2に示すように内部標準化合物IS-A、IS-Bについて縦軸 T_0 を保持時間テーブル12の基準保持時間とし、横軸Tをこれに対応する測定保持時間とする。保持時間計算部14は、補正曲線計算部13の補正曲線に基づき定量化合物のSIMクロマトグラムに現れる各異性体ピークの保持時間を補正するものであり、定量化合物の各異性体の計算保持時間を求める。アサイン処理部15は、定量化合物の測定SIMクロマトグラムのピークを検出し、計算

保持時間とその許容範囲により保持時間ウィンドウを設定して、図2に示すように保持時間ウィンドウに存在するピークで計算保持時間に最も近いピークを異性体にアサインするものである。定量計算処理部16は、アサインした結果に基づき例えばダイオキシン異性体のピークのみを取り出し、取り出した異性体のピークを用いて濃度を計算することにより、定量計算を行うものである。

【0018】次に、全体の処理の流れを説明する。図3は本発明に係る質量分析システムによる定量分析処理の流れを説明するための図、図4は測定SIMクロマトグラムとSIMクロマトグラムのパターンを示すバーの表示例を示す図、図5は図4の表示画面のプリント出力例を示す図である。

【0019】定量分析処理では、図3に示すようにまず、内部標準化合物IS-A、IS-Bと定量化合物QNT-A、QNT-BのSIMクロマトグラムを測定し（ステップS11）、内部標準化合物IS-A、IS-BのSIMクロマトグラムの測定保持時間を求めて（ステップS12）、補正曲線 $T = (1 + a) T_0 + b$ を計算する（ステップS13）。次に、補正曲線から定量化合物QNT-A、QNT-Bの計算保持時間を求め（ステップS14）、この計算保持時間から、測定した未知サンプルの定量化合物の異性体ピークをアサインする（ステップS15）。アサインしたピークがダイオキシンの異性体に対応するので、図4に示すようにアサインしたピークと他のピークを色その他の表示態様の違いにより識別して表示し（ステップS16）、アサインしたピークの強度（面積値）を用いて濃度を計算することによって定量計算を行う（ステップS17）。

【0020】基準となる保持時間は、不純物の少ない濃度の高いサンプル（内部標準化合物）のSIMクロマトグラムから予め求めておかなければならない。補正曲線は、計算保持時間を求めるものであり、保持時間のずれが小さい場合、図2に示すように一次式補正でよく近似できることが判った。

【0021】補正曲線の計算は、内部標準化合物のSIMクロマトグラムのピークから求めるが、一次式の場合、少なくとも2本のピークが必要である。ダイオキシンでは、分析操作の効率化のため、図2に示すようにQNT-A、QNT-Bなど複数化合物を1回のインジェクションで測定するので、2本以上の内部標準化合物IS-A、IS-Bの異性体ピークが存在する。内部標準化合物は、添加したものであるのかならず存在し、ある程度の強度をもち、しかも内部標準化合物のピークは、本数が少ないため、異性体アサインメントは容易に行うことができる。例えば強いピークから保持時間順にアサインする方法がある。補正曲線 $T = (1 + a) T_0 + b$ の係数a、bは、内部標準化合物の測定保持時間と基準保持時間から最小二乗法によって計算する。

【0022】補正曲線が求まると、定量化合物の保持時

間計算でき、その計算値と許容時間から保持時間の範囲が計算できるので、その範囲のピークに対応する異性体としてアサインすることにより、定量化合物のピークアサインメントを行うことができる。このとき、範囲の中に複数のピークがある場合には次のような方法がある。1つは、強度の一番強いピークを選択する方法であり、もう1つは、計算値に一番近いピークを選択する方法である。ダイオキシンの場合、計算値に一番近いピークを選択する方法が良好であった。検証は、保持時間の計算値と実測値との差を用いてアサインメントが正しいかどうか判定できる。差の値が大きいものは、ミスアサインメントの可能性がある。

【0023】測定SIMクロマトグラムのピークと異性体との対応を明確にするには、図4に示すように典型的なSIMクロマトグラムのパターンを測定SIMクロマトグラムと一緒に画面に表示することもきわめて有効である。図4に示す表示例において、上段の表示が測定SIMクロマトグラム、中段の表示がSIMクロマトグラムのパターンおよび計算保持時間を示すバークロマトグラム、そして、下段の表示が内部標準化合物のSIMクロマトグラムであり、その画面のプリント出力例を示したのが図5である。ここで、上段のSIMクロマトグラムと中段のバー表示を比較することにより、例えば図5の×印のピークがT4CDFの異性体のピークに対応しないことが明確に判る。これらのピークの中には、レシオチェックがOKのものもあり、レシオチェックのみの判定では不十分なことを示す。

【0024】クロマトグラムのパターンを表示するバーは、縦軸の強度及び横軸の保持時間として、文献値あるいは測定値に基づき設定することができる。また、マニュアル操作で一次式による横軸の移動、縮小、拡大を行うことができるので、測定SIMクロマトグラムのピークとクロマトグラムのパターンとを必要に応じて合わせることができる。これは、自動で行った異性体アサインメントが正しく行われなかった場合や、基準保持時間を求めるときに役立つ。

【0025】上記のようにユーザインターフェースとして、クロマトグラムのパターンのバー表示を用いるので、例えば図4に示す画面でバーの1つを選択して、Drag&Dragによって、測定SIMクロマトグラムのピークに異性体をアサインすることができる。このような工夫により測定SIMクロマトグラムのピークの異性体アサインメントが容易にできる。

【0026】図4に示した測定SIMクロマトグラムのピークは、例えば次のように色分け表示される。

青色：RetioCheck=NotOK Isomer=NotAssigned

水色：RetioCheck=OK Isomer=NotAssigned

黄色：RetioCheck=NotOK Isomer=Assigned

緑色：RetioCheck=OK Isomer=Assigned

これによって、ピークのレシオチェック、異性体アサイ

ンメントの情報が一目瞭然となる。

【0027】図4に示す表示では、内部標準化合物として13Cの化合物のSIMクロマトグラムも一緒に表示しているが、13Cの化合物には、重要な異性体しか入っていない。それが2378異性体である。13Cと12Cとで保持時間はほとんど同じと考えてよい。したがって、13Cの2378のピーク保持時間に対応する定量化合物のピークが2378異性体でありアサインの検証ができる。

【0028】なお、本発明は、上記実施の形態に限定されるものではなく、種々の変形が可能である。例えば実施の形態では、ダイオキシンを対象として説明したが、ダイオキシン以外にも、同じような複数の異性体を持つ化合物、例えばPCB分析など、通常の内部標準法を用いた分析に利用できる。また、補正曲線は、一次式を用いたが、多項式、スプライン関数などを使用してもよい。さらに、内部標準化合物のピークがないとき、つまり、内部標準法を用いないとき、保持時間補正のために特別な化合物を添加してもよい。クロマトグラムパターンとしてバー形式で表示しているが、連続データとして表示してもよい。

【0029】

【発明の効果】以上の説明から明らかなように、本発明によれば、同じインジェクションで測定した内部標準化合物のピークの保持時間から補正曲線を求め、この補正曲線を用いて定量化合物のピークの保持時間を補正するので、サンプルの汚れや経時変化、カラムの一部切断による保持時間のずれによる定量化合物のピークの見アサインメントを防ぐことができる。しかも、内部標準化合物は、ピークの本数が少なく常に一定の強度をもつため、アサインメントを容易、かつ確実に行うことがで

き、補正曲線から求めた計算保持時間を用いてアサインメントの自動化を行うことができる。さらに、計算保持時間と測定保持時間に基づくクロマトグラムを併せて表示することにより、分析結果の検証を行うことができる。併せて典型的なクロマトグラムのパターンを表示することにより、分析者にとって、ピークの保持時間の対応、ピークパターンの対応を判りやすく、定量化合物の異性体を正しくアサインすることができ、爽雑物によるピークの誤認を防ぐことができるようになる。

【図面の簡単な説明】

【図1】 本発明に係る質量分析システムの実施の形態を示す図である。

【図2】 補正曲線およびSIMクロマトグラムの例を示す図である。

【図3】 本発明に係る質量分析システムによる定量分析処理の流れを説明するための図である。

【図4】 測定SIMクロマトグラムとSIMクロマトグラムのパターンを示すバーの表示例を示す図である。

【図5】 図4の表示画面のプリント出力例を示す図である。

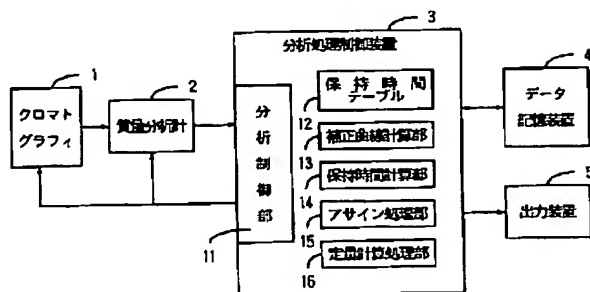
【図6】 ダイオキシン化合物の定量分析の流れを説明するための図である。

【図7】 ダイオキシン類の1つの化合物T4CDFのSIMクロマトグラムの例を示す図である。

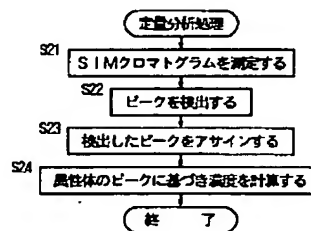
【符号の説明】

1…クロマトグラフィ、2…質量分析計、3…分析処理制御装置、4…データ記憶装置、5…出力装置、11…分析制御部、12…保持時間テーブル、13…補正曲線計算部、14…アサイン処理部、15…定量計算処理部、16…定量計算処理部

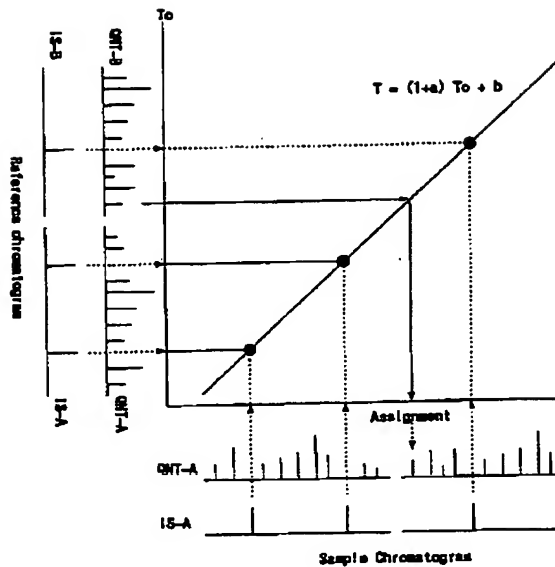
【図1】



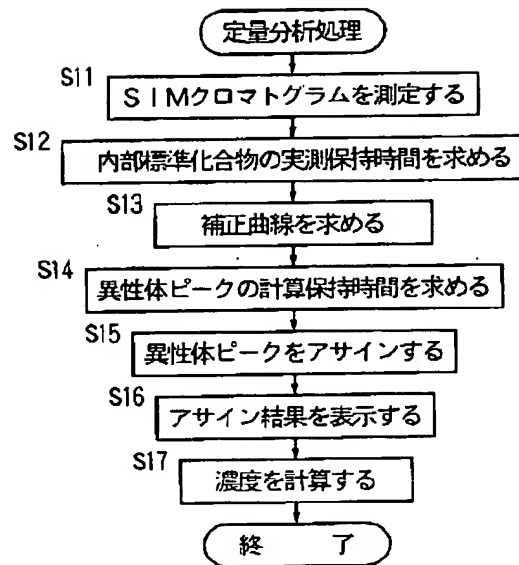
【図6】



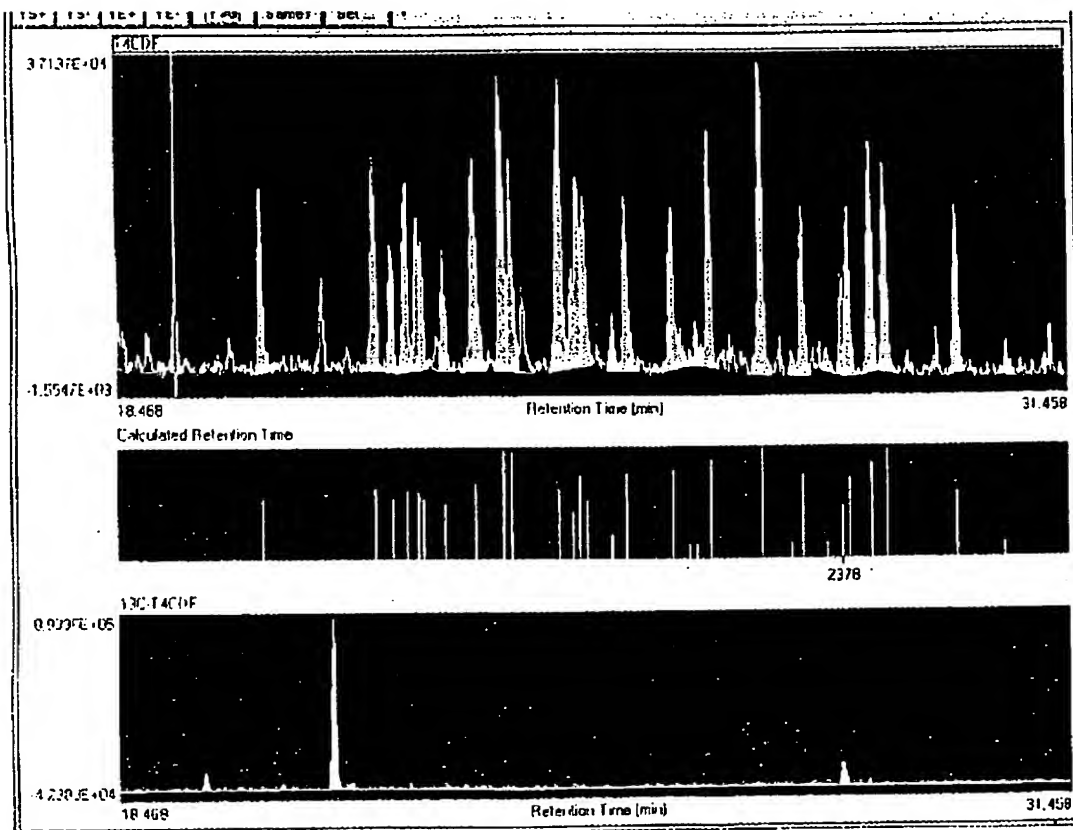
【図 2】



【図 3】



【図 4】



BEST AVAILABLE COPY

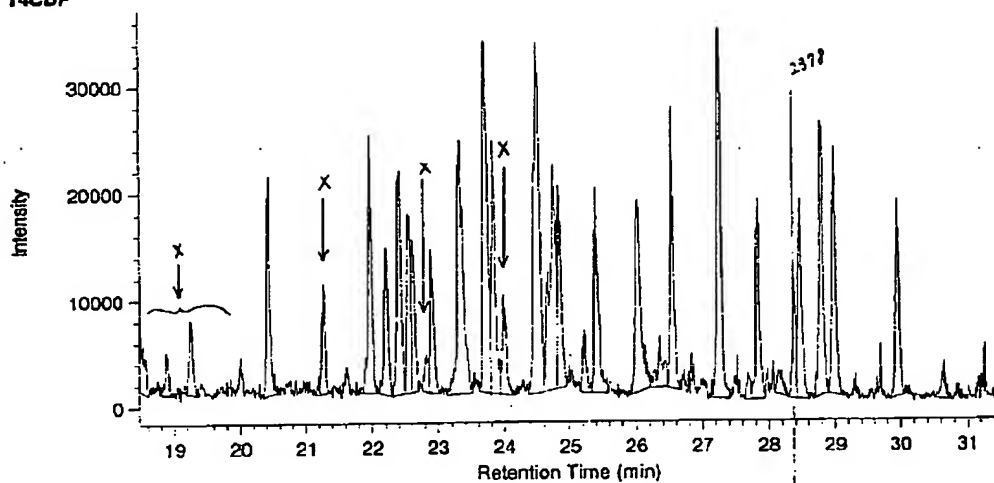
【図 5】

DQ Main View

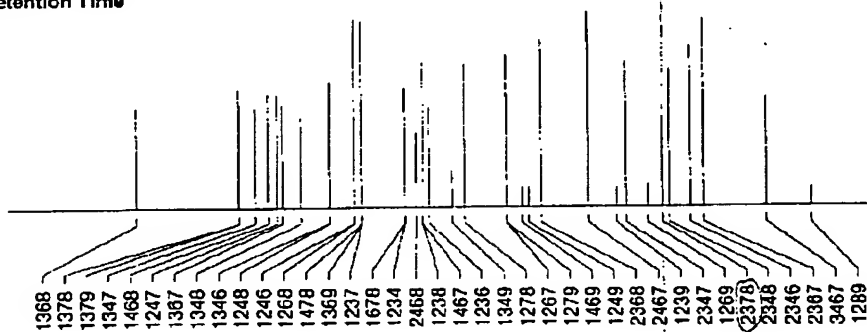
Date : g:\pub\kato\wrk\002-2

Injection : QNT009-1

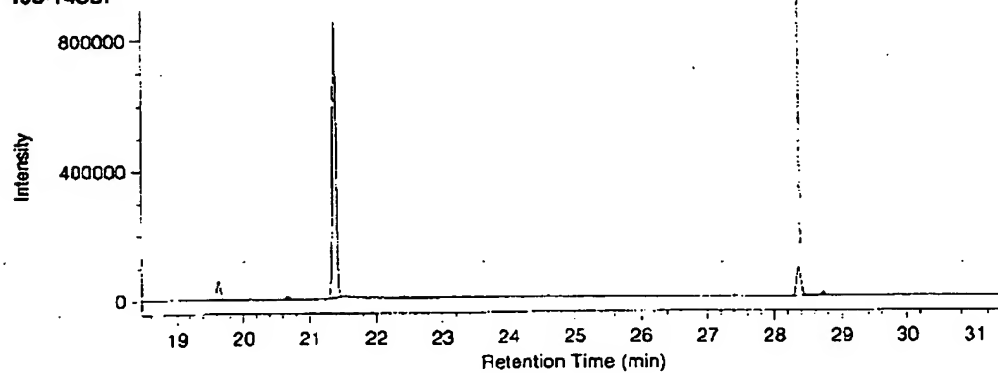
T4CDF



Calculated Retention Time



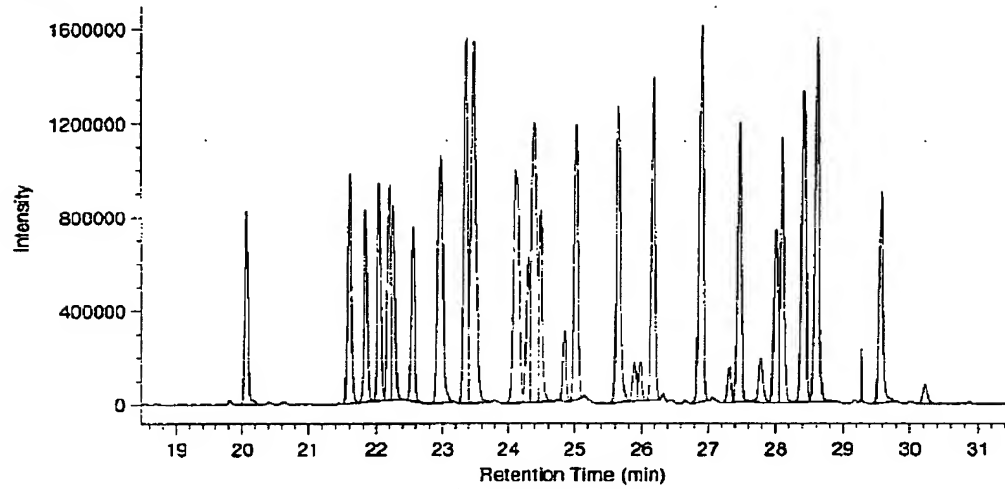
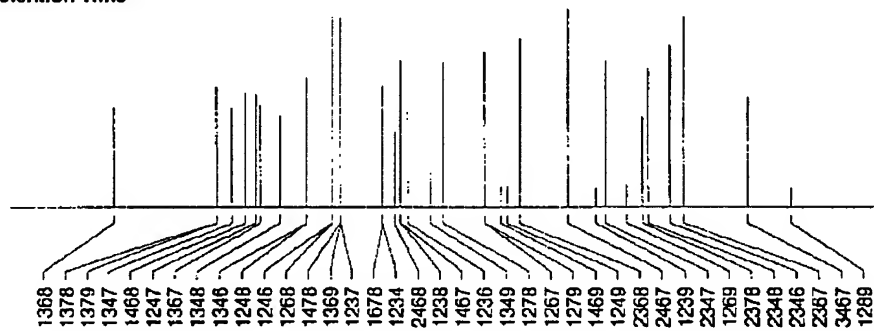
13C-T4CDF



【図 7】

DQ Main View

Data : g:\pub\katolwrk\1002-2
Injection : QNT002

T4CDF**Calculated Retention Time****¹³C-T4CDF**